

# РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ И ДИЛАТАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ АНОКСИИ

Михаловская Н.П., Лобанок Л.М.

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск*

## **Введение**

Кислород-зависимый характер ферментативного синтеза оксида азота (NO) предполагает возможность модификации NO-зависимой регуляции тонуса сосудов при гипоксии [1]. Установлено, что в обычных условиях жизнедеятельности для генерации энергии эндотелий артериальной стенки, как и миокард, использует преимущественно жирные кислоты, для окисления которых требуется много кислорода [2]. Следовательно, наряду с миокардом к наиболее кислород-чувствительным элементам сердечно-сосудистой системы следует отнести эндотелий артериальных сосудов.

Исходя из вышеизложенного и принимая во внимание важную роль эндотелия в реализации дилататорных реакций сосудов, была поставлена цель - изучить эндотелиальные механизмы регуляции сократительных и дилататорных реакций изолированной аорты в аноксических условиях.

## **Материалы и методы исследований**

Исследования выполнены на изолированных сегментах аорты крыс-самок стадного разведения. Животных наркотизировали тиопентал-натрием (40 мг/кг). Приготовление препаратов и регистрацию дилататорных реакций осуществляли согласно классическому методу работы с изолированными сосудами в нашей модификации [3]. После 20 минутной перфузии препаратов оксигенированный (напряжение кислорода ( $pO_2$ ) -  $600 \pm 50$  мм рт ст) раствор заменяли аноксическим ( $pO_2$  - меньше 10 мм рт ст), который создавали путем вытеснения кислорода азотом. Сокращение изолированных сегментов аорты осуществляли при действии возрастающих концентраций фенилэфрина (ФЭ,  $5 \times 10^{-8}$  -  $5 \times 10^{-5}$  М) и норадреналина (НА,  $5 \times 10^{-9}$  -  $5 \times 10^{-7}$  М). Сравнивая сокращения интактных и дезэндотелизированных препаратов, рассчитывали величину модифицирующего влияния эндотелия как разность силы сокращения интактного и дезэндотелизированного сегментов, отнесенную к величине сокращения дезэндотелизированного препарата (%). Дилататорные реакции вызывали карбахолином (КХ,  $10^{-7}$ - $10^{-4}$  М). Величину расслабления, вызванную вазодилаторами, выражали в процентах от величины сокращения сегментов на действие вазоконстрикторов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на ПЭВМ, используя t-критерий Стьюдента.

### ***Результаты и их обсуждение***

Дилататорные реакции интактных сегментов аорты возникали при концентрации КХ  $10^{-7}$  М и увеличивались с возрастанием содержания агониста в растворе. При снижении  $pO_2$  функциональный ответ сосудистых препаратов на стимуляцию М-холинорецепторов уменьшался во всем диапазоне исследуемых концентраций агониста. Учитывая определяющую роль эндотелия в реализации дилататорных эффектов КХ и высокую чувствительность эндотелиоцитов к дефициту кислорода, можно предположить, что в модификации сосудистых эффектов агониста М-холинорецепторов в условиях аноксии центральное место принадлежит эндотелиальному звену. В частности, изменениям чувствительности соответствующих рецепторных структур эндотелиоцитов, или, что более вероятно, механизма синтеза NO и соотношения констрикторных и дилататорных медиаторов эндотелиального происхождения. Угнетение эндотелиального синтеза NO в условиях аноксии может суммироваться с эффектами возможного высвобождения эндотелиального вазоконстриктора. Так как имеются данные об эндотелий-зависимом констрикторном действии высоких концентраций агонистов М-холинорецепторов [4], можно также предположить, что в условиях аноксии происходит смещение концентрационной зависимости КХ в область констрикторных эффектов.

Изменялись реакции сосудов и при действии вазоконстрикторов НА и ФЭ. Независимо от уровня насыщения раствора кислородом дезэндотелизированные сегменты при действии НА, сокращались значительно сильнее интактных. Эти различия связаны с ингибирующим влиянием эндотелия, которое определяется, прежде всего, способностью эндотелиоцитов высвобождать мощный эндогенный вазодилататор - NO. В условиях аноксии ингибирующие влияния эндотелия на сокращения сегментов аорты при действии НА ослабевали. При этом степень снижения этих влияний усиливалась с ростом концентрации НА в растворе: в 1,4 раза при концентрации  $5 \times 10^{-9}$  М и в 2,3 раза при концентрации НА в растворе  $5 \times 10^{-7}$  М.

Таким образом, в аноксических условиях ингибирующее влияние эндотелия на сокращение сосудов при действии НА уменьшается. Механизмы этих изменений могут заключаться в снижении синтеза вазодилататорных простагландинов и NO или в образовании эндотелиальных вазоконстрикторных веществ. Известно, что субстратом для синтеза NO является аминокислота L-аргинин, которая является источником атома азота, а молекулярный кислород - источником атома кислорода [1]. То есть, снижение  $pO_2$  ограничивает синтез NO и таким образом уменьшает ингибирующие влияния эндотелия на сократительные реакции. Однако в этом процессе нельзя исключать и участие констрикторных веществ эндотелиального происхождения или каких-либо

неидентифицированных механизмов повышения тонуса ГМК сосудов в условиях дефицита кислорода. В пользу этого свидетельствуют полученные данные об изменении влияния эндотелия на сократительные реакции сегментов аорты при действии ФЭ в условиях аноксии.

В частности, ингибирующее влияние эндотелия при действии ФЭ обусловлено только спонтанным высвобождением NO. При действии низкой концентрации ФЭ в условиях аноксии эндотелий оказывает потенцирующее действие: сегменты с интактным эндотелием сокращались значительно сильнее дезэндотелизированных. Следовательно, недостаточная оксигенация раствора вызывает эндотелий-зависимое сокращение ГМК при действии низких концентраций ФЭ.

При действии более высоких концентрации ФЭ в условиях аноксии эндотелий оказывал ингибирующее влияние. Известно, что спонтанное высвобождение вазодилаторов эндотелиального происхождения зависит от интенсивности воздействия на стенку сосуда [5]. Эта закономерность отчетливо проявляется при действии ФЭ, если проанализировать абсолютные, а не относительные значения ингибирующего влияния эндотелия в контроле. В частности, при действии ФЭ в концентрации  $5 \times 10^{-7}$  М эндотелий снижал силу сокращения сегментов на 240 мг, а при концентрации  $5 \times 10^{-6}$  М - на 453 мг. Следовательно, можно предположить, что при действии низких концентраций агониста дилаторные влияния эндотелия выражены значительно меньше, чем констрикторные. При действии же более высоких концентраций ФЭ эндотелий высвобождает больше вазодилаторов, чем вазоконстрикторов, и в итоге регистрируется ингибирующее влияние.

При действии НА потенцирующее влияние эндотелия в условиях недостаточного кислородного обеспечения не определялось, возможно, из-за дополнительного высвобождения NO при стимуляции эндотелиальных  $\alpha_2$ -адренорецепторов.

Таким образом, в условиях низкого  $pO_2$  дилаторные реакции изолированной аорты существенно отличаются от таковых в условиях оксигенированного раствора. Вазоактивные свойства эндотелия являются решающим фактором модификации реактивности аорты при действии физиологически активных веществ в условиях недостаточного кислородного обеспечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Leone A.M., Palmer R.M.J., Knowles R.G. et. al. Molecular oxygen is incorporated into both nitric oxide and citrulline by constitutive and inducible nitric oxide synthases // Proceedings of the 2nd International Meeting on the Biology of Nitric Oxide. Enzymology, Biochemistry and Immunology, London, Sept.30-Oct.2, 1991. Portland Press London, 1992.-P.7-14.

2. Ремезова О.В., Рыженков В.Е., Белянов Н.А. Применение антигипоксанта олифена в качестве средства профилактики и лечения атеросклероза // Международные медицинские обзоры.-1993-Т.1, №4,- С.324-327.

3. Furchgott R.F. Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine// Nature.-1980.- V.288, №.5789.-P.373-376.

4. Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent responses in hypertension// Drugs of today.-1989.-V.25, Suppl.11.-P.41-51.

5. Медведева Н.А., Шендеров С.М. Эндотелийзависимые реакции сосудов на вазоактивные вещества// Итоги науки и техники.- М.: ВИНТИ, 1989.- Т.38.- С. 3-22.

## **ИШЕМИЯ-РЕПЕРFUЗИЯ КАК ПРИЧИНА СИСТЕМНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.

*Государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова,  
Санкт-Петербург*

### **Введение**

Патогенетическое значение системной дисфункции эндотелия активно изучается при таких заболеваниях, как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия и некоторые другие (Kojda G., Harrison D., 1999). В то же время некоторые локальные патологические процессы, например опухоли, также вызывают нарушение функции эндотелия на системном уровне (Петрищев Н.Н., Дубина М.В., 1999). Ишемия и постишемическая реперфузия, лежащие в основе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, традиционно считаются локальным патологическим процессом, при котором происходит местное изменение функциональной активности эндотелия. Целью настоящего исследования было исследование влияния ишемии и постишемической реперфузии на сосуды дистантно расположенных органов.

### **Материалы и методы исследований**

В качестве модели ишемии и постишемической реперфузии нами использовалась ишемия головного мозга, которая воспроизводилась на крысах полным пережатием обеих общих сонных артерий в течение 1 часа. С помощью биомикроскопии исследовались тромбогенные свойства сосудов брыжейки тонкой кишки с помощью модели лазер-индуцированного тромбоза, реакция сосудов брыжейки на аппликацию норадреналина, проницаемость венул брыжейки по скорости выхода Na-